

MODELL ALAPÚ VÉRCUKOR SZABÁLYOZÁSI PROTOKOLL KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK KEZELÉSÉRE

**Benyó Balázs*, Homlok József*,
Illyés Attila**, Szabó-Némedi Noémi**,
Geoffrey M. Shaw***, J. Geoffrey Chase*****

***Irányítástechnika és Informatika Tanszék
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

****Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály,
Pándy Kálmán Megyei Kórház**

*****Department of Mechanical Engineering,
University of Canterbury, Christchurch, New Zealand**

■ Probléma

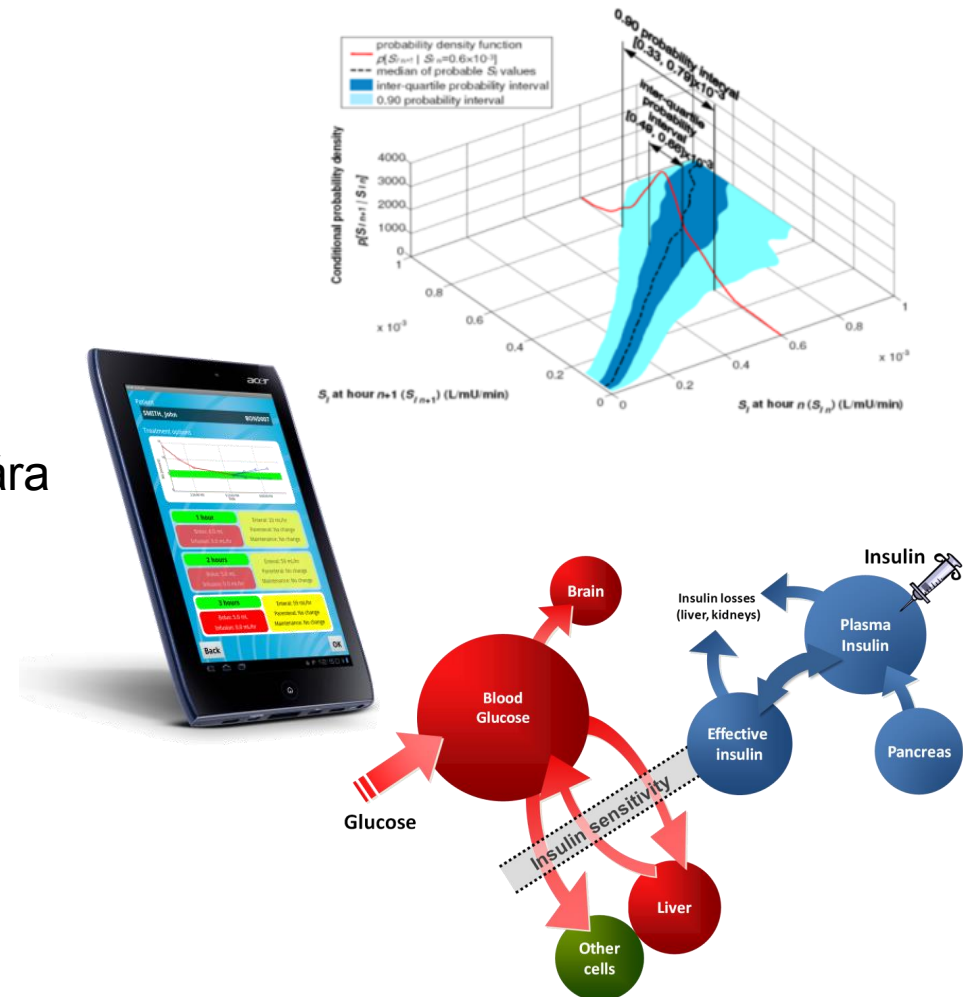
- Szoros vércukor szabályozás
- Kihívások és követelmények

■ Módszerek

- Modell alapú megközelítés
- Kompartment modell a metabolikus rendszer leírására
- In-silico szimuláció
- STAR protokoll

■ Eredmények és folytatás

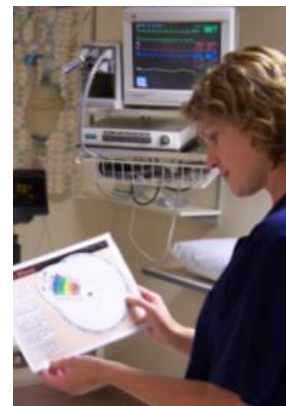
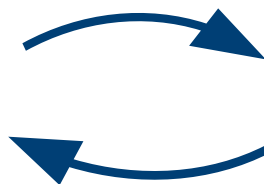
- STAR protokoll értékelése
- Betegkezelési eredmények
- Kutatás folytatása



Szoros vércukor szabályozás

A vércukorszint normoglikémiás tartományban tartása
inzulin adagolással és a táplálás szabályozásával

Vércukor mérés



Inzulin és tápanyag

**Szoros vércukor szabályozással a mortalitás 25-40%-al
csökkenthető.**

- **Probléma: a szoros vércukor szabályozás megvalósítása nehéz**
 - Összetett fiziológiai rendszer
 - Egymástól lényegesen különböző, gyorsan változó állapotú betegek
- **Hipoglikémia – hiperglikémia**
 - Kórosasan alacsony, ill. magas vércukorszint
 - Normoglikémiás tartomány:
 - 4,4 – 6 (8) mmol/l
 - Különböző mértékben és időtávon, de mindkettő negatív következményekkel jár



A hipoglikémia következményei: célszervkárosodások



Szív érintettség¹

- Csökkent perctérfogat, teljesítmény, myocardium kontraktilitás



Ér-történések¹

- Stroke, myocardium infarctus, akut szívbetegség, kamrai arrhythmia



KIR-történések²

- Rohamok, görcsök, kóma

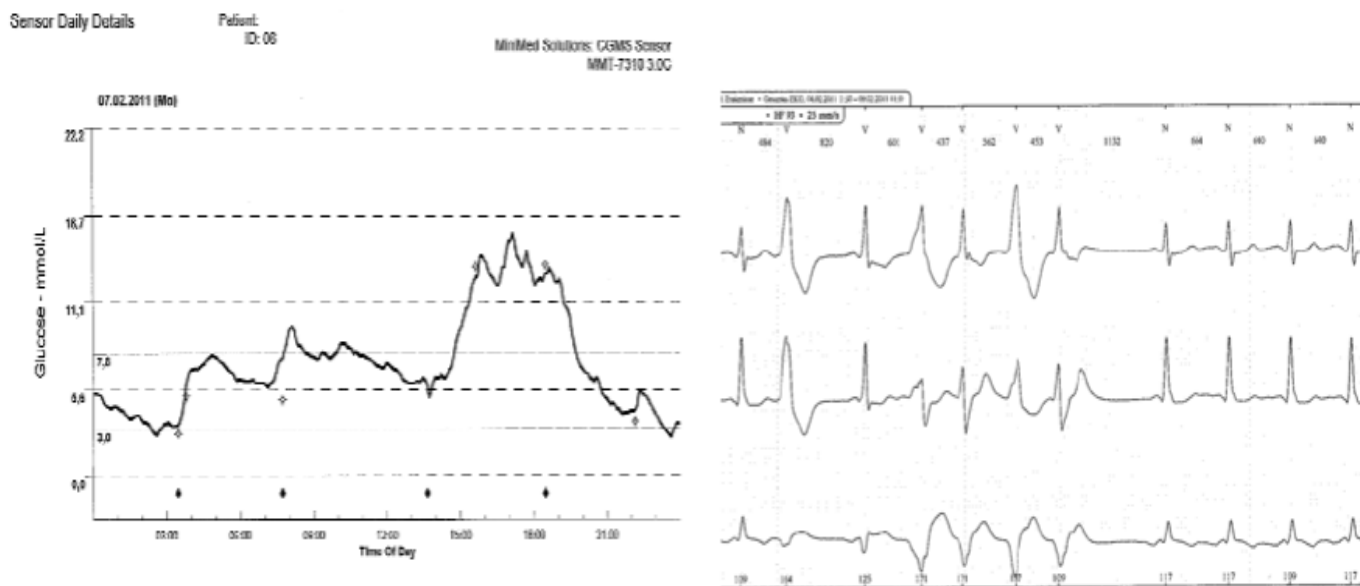
Halál^{1,2}

1. Desouza CV, et al. *Diabetes Care* 2010;33(6):1389-1394

2. Boyle et al. *South Med J* 2007;100(2):183-194

A hipoglikémia és a ventrikuláris arritmia kapcsolata

Supplementary Figure 1. 56 years old patient, HbA1c 6.9 %, stroke, treated with ICT and OAD, CGMS: average i. G. 7.1 mmol/l, SD 2.4 mmol/l, MAGE 2.5 mmol/l, min i.G. 2.6 mmol/l, max i.G. 15.5 mmol/l/ECG: 7231 VES, 130 couplets, 14 triplets, 6 ventricular tachycardias.



Klinikai értékelés szempontjai

Orvosok elvárásai a szabályozással kapcsolatban:

Szigorú kontroll

- A vércukorszint stabil tartományban tartása

Legfontosabb a biztonság

- Hypoglycaemia rövidebb idő alatt okoz életveszélyes állapotot, mint a hyperglycaemia

Magas tápanyagbevitel

- Alacsony tápanyagbevitel hosszabb intenzív ápolási időt eredményez

Mérés szám csökkentése

- Ápolás egyszerűsítésével időt és pénzt tudunk megtakarítani

Optimális szabályozás

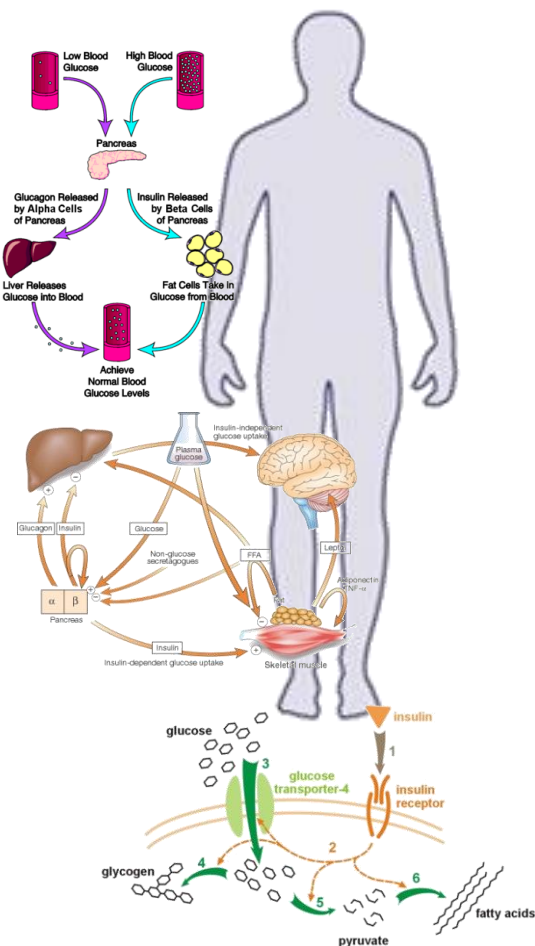
Alkalmazhatóság

Elvárások:

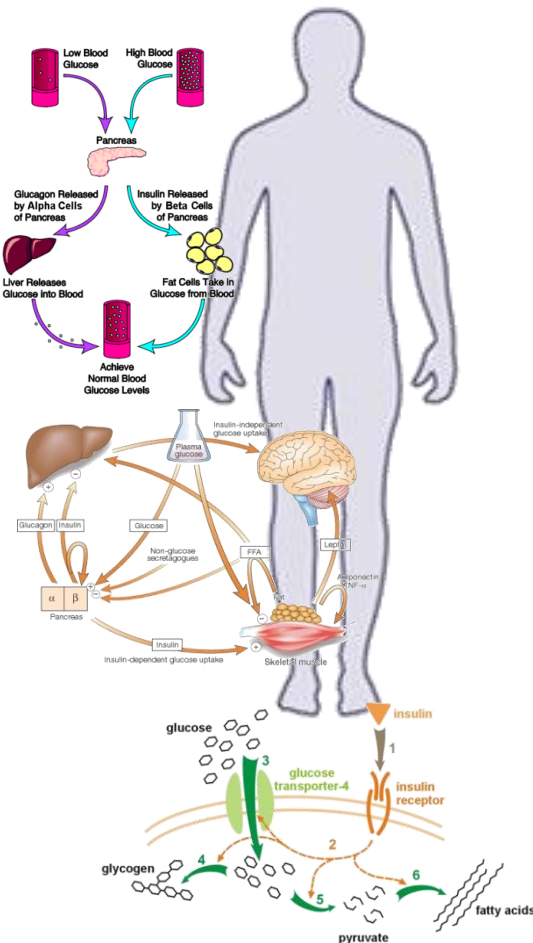
- Egyszerű működési logika
- Orvosiilag elfogadható kezelési ajánlások, javaslatok nyújtása
- Klinikai feltételek között lehessen alkalmazni, követelményekhez adaptálni
- Felhasználóbarát funkcionalitás és megjelenés



A fiziológiai rendszer működésének leírása



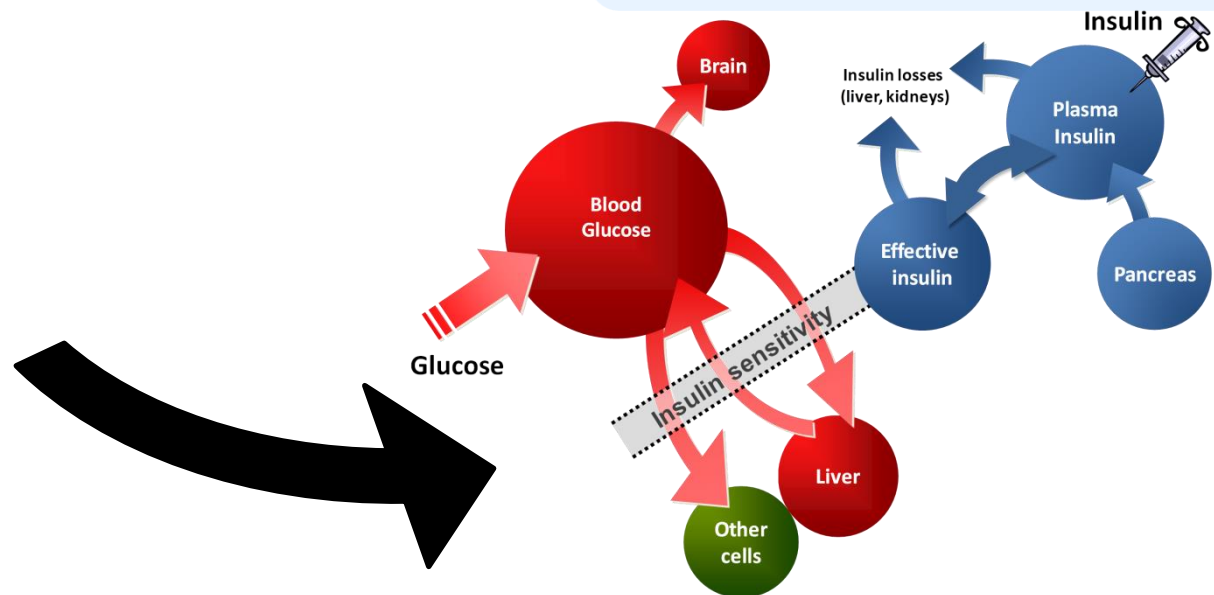
A fiziológiai rendszert leíró matematikai modell kidolgozása



$$\dot{G} = -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_b - CNS + PN(t)}{V_G}$$

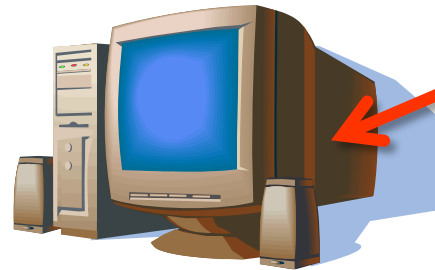
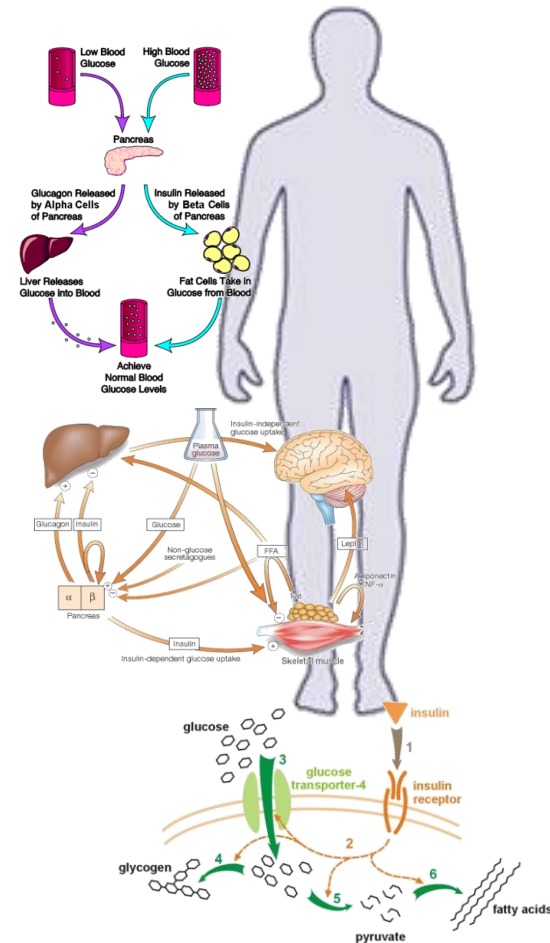
$$\dot{Q} = n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{n_I I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_L (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}(G)}{V_I}$$



Modell alapú megközelítés

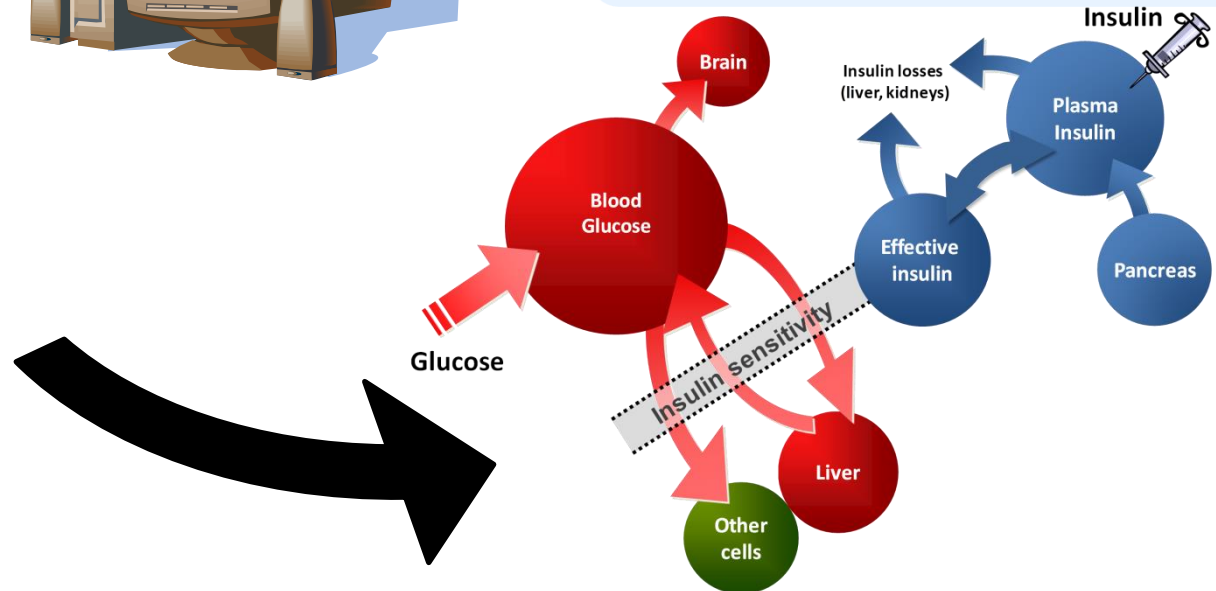
A modell alapján szimuláció, identifikáció stb.
felhasználásával tervezzük meg és
implementáljuk a terápiás módszert.



$$\dot{G} = -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_b - CNS + PN(t)}{V_G}$$

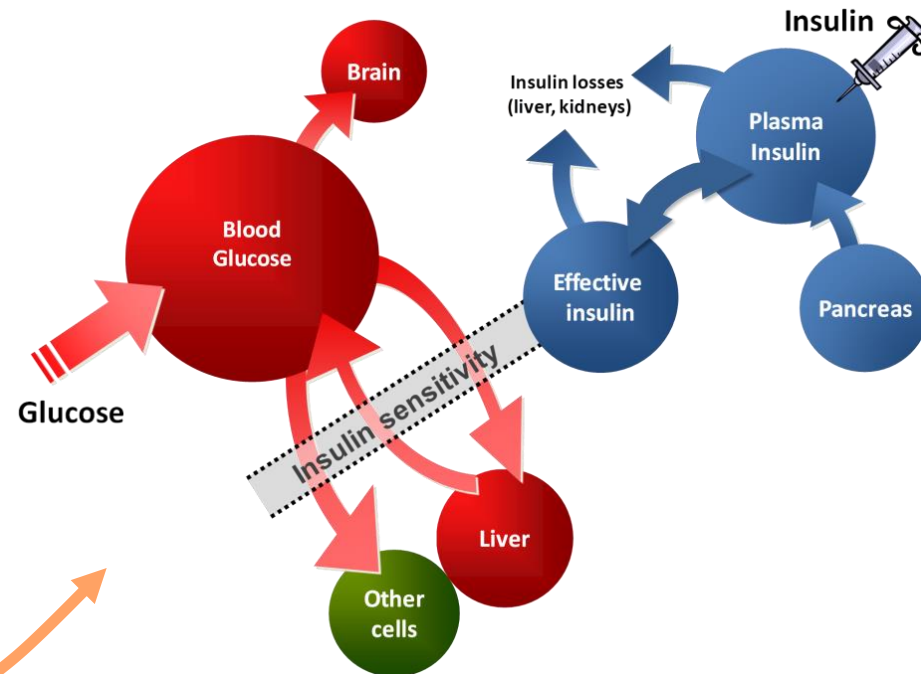
$$\dot{Q} = n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{n_I I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}(G)}{V_I}$$



■ Modell jellemzők:

- Inzulin érzékenység (SI): beteg állapot jellemzése
- Klinikailag validált modell
- Az inzulin érzékenység (rezisztencia) korrelál az ún. clamp teszttel ($r = 0.99$)
- Kvantitatív mérőszám
- Intenzív osztály: SI-t óránkénti meghatározása



■ Modell: vércukor háztartás leírása

$$\dot{G} = -p_G G(t) - S_I G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{\min(d_2 P_2, P_{\max}) + EGP_b - CNS + PN(t)}{V_G}$$

$$\dot{Q} = n_I (I(t) - Q(t)) - n_c \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{n_L I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_K I(t) - n_I (I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}(G)}{V_I}$$

Fiziológiai folyamat kompartment modell

▪ *In-silico szimulációs környezet*

- *Beteg állapot-történetének meghatározása*
- *Különböző kezelési alternatívák*
- *Betegek veszélyeztetése nélkül lehet tesztelni új protokoll változatot*

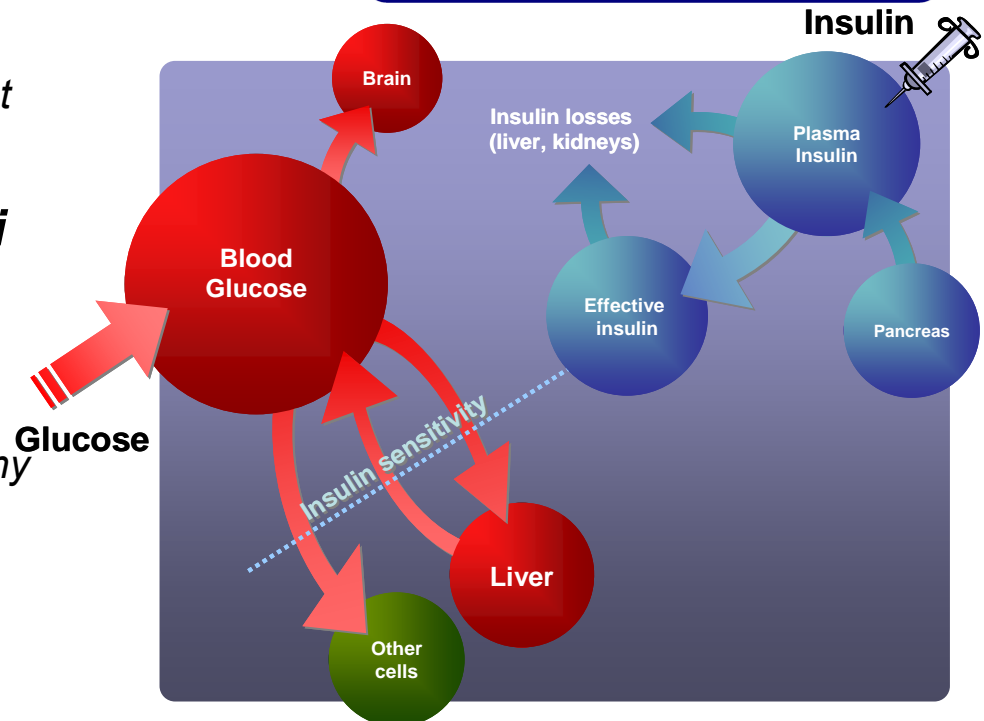
▪ *STAR protokoll: az állapotváltozás valószínűségi modellje alapján*

- *Több 10.000 órányi betegadat*
- *Inzulin szenzitivitás (S_I) változást leíró valószínűség sűrűség függvény*

$$\dot{G} = -p_G \cdot G - S_I \cdot G \cdot \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P(t) + EGP_{MAX} - CNS}{V_G(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{nI}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + e^{-(k_I u_{ex}(t))} I_B$$

$$\dot{Q} = -kQ + kI$$



I. Create Virtual Patients from Clinical Data

START

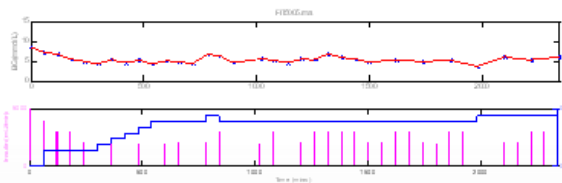
1) Raw clinical data:

- BG measurements
- Insulin time/rates
- Enteral and parenteral dextrose time/rates

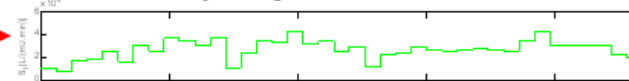
Collection of raw data files

2) Fit data: Use integral based parameter ID to generate $S_I(t)$ profile of insulin sensitivity profile

Collection of Virtual patients



Insulin Sensitivity $S_I(t)$ profile



II. In Silico Virtual Patient Simulation

Collection of Virtual patients

3) Virtual trial simulations Run different controllers on cohort of "virtual patients" to generate BG responses

4) Compare results Collate and compare BG responses between protocols/patients

Collection of protocol controller simulation code

Control simulation outputs:

- Insulin rate
- Dextrose rate (Enteral and/or parenteral)
- Time to next measurement ...according to rules of protocol

COMPLETE

$$\dot{G} = -p_G \cdot G - S_I \cdot G \cdot \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P(t) + EGP_{MAX} - CNS}{V_G(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{nI}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + e^{-(k_I u_{ex}(t))} I_B$$

$$\dot{Q} = -kQ + kI$$

I. Create Virtual Patients from Clinical Data

START

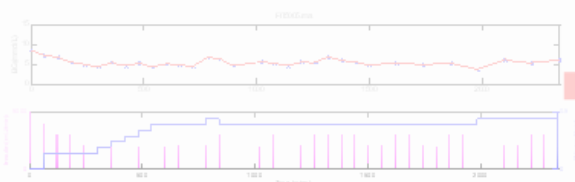
1) Raw clinical data:

- BG measurements
- Insulin time/rates
- Enteral and parenteral dextrose time/rates

Collection of raw data files

2) Fit data: Use integral based parameter ID to generate $S_I(t)$ profile of insulin sensitivity profile

Collection of Virtual patients



Insulin Sensitivity $S_I(t)$ profile



II. In Silico Virtual Patient Simulation

Collection of Virtual patients

3) Virtual trial simulations Run different controllers on cohort of "virtual patients" to generate BG responses

4) Compare results Collate and compare BG responses between protocols/patients

Collection of protocol controller simulation code

Control simulation outputs:

- Insulin rate
- Dextrose rate (Enteral and/or parenteral)
- Time to next measurement ...according to rules of protocol

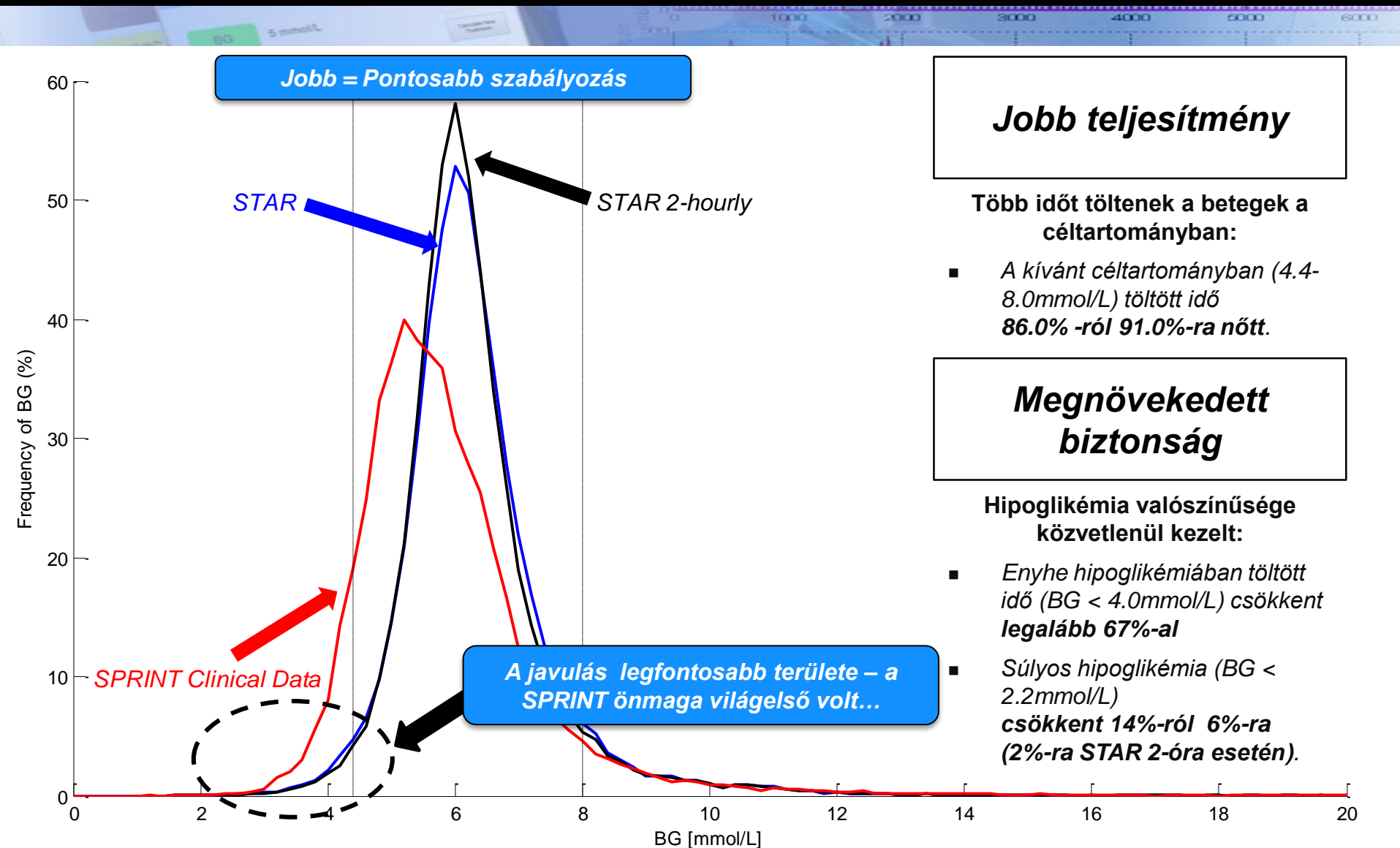
COMPLETE

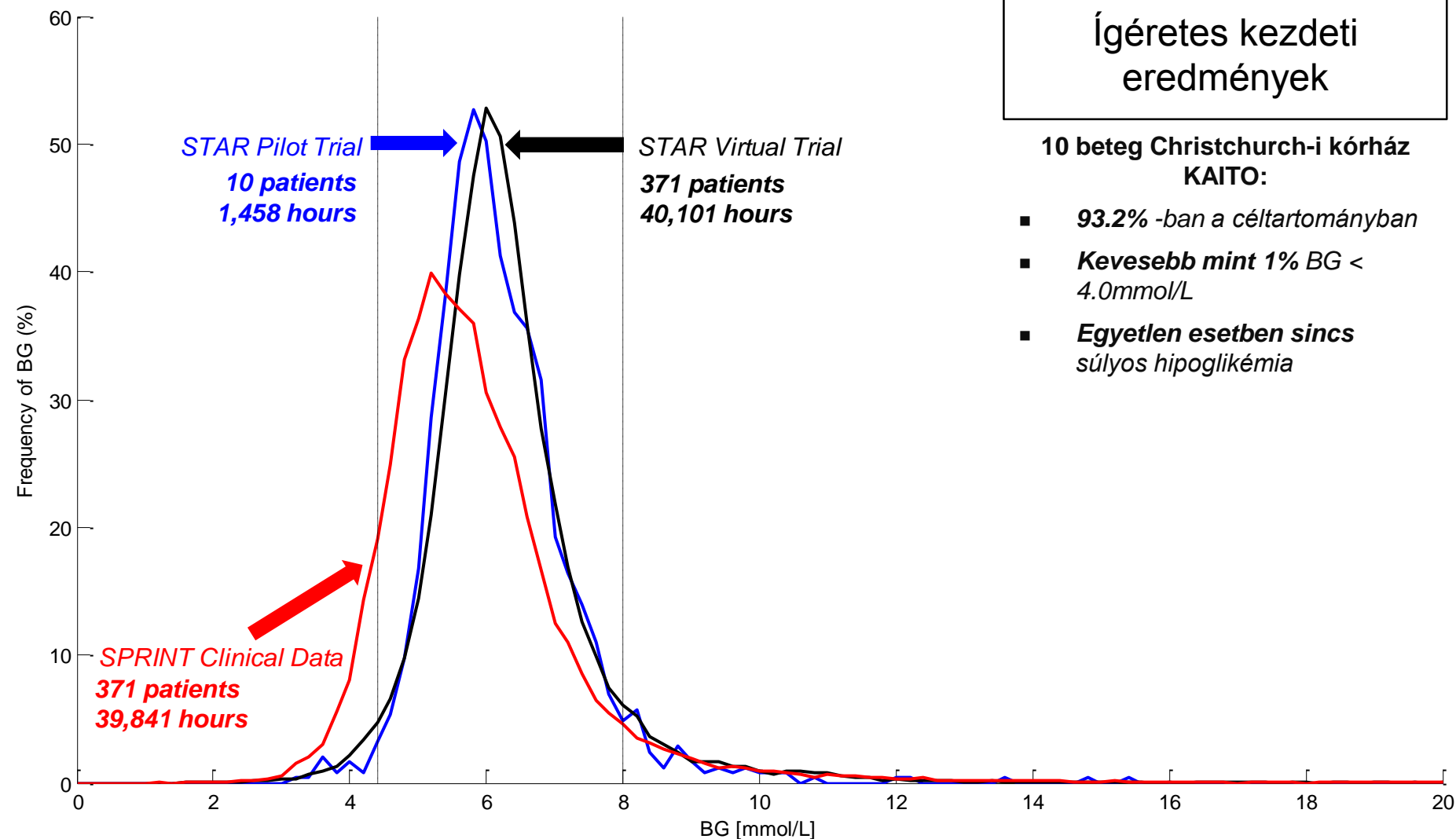
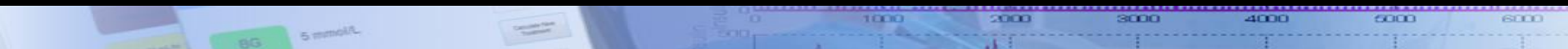
$$\dot{G} = -p_G \cdot G - S_I \cdot G \cdot \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P(t) + EGP_{MAX} - CNS}{V_G(t)}$$

$$\dot{I} = -\frac{nI}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + e^{-(k_I u_{ex}(t))} I_B$$

$$\dot{Q} = -kQ + kI$$

STAR értékelése in-silico szimulációval





- **STAR:**

- Stochastic Targeted Control

- **Előnyök:**

- Betegenként állítható céltartomány
 - Kockázatok közvetlen kezelése
 - Számítógépes alkalmazás tabletre
 - Egyszerű, felhasználóbarát kezelői felület



STAR: Visszacsatolt szabályozás



Mért beteg paraméterek

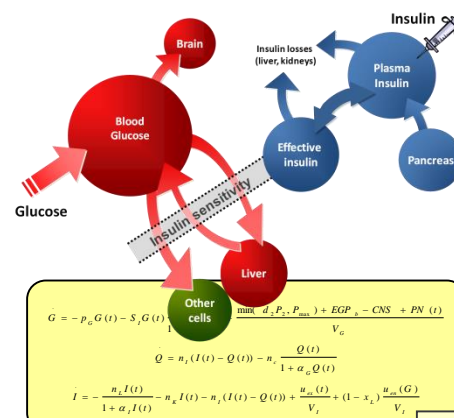


Beteg kezelése



A nővér beállítja a javasolt értékeket a pumpákra

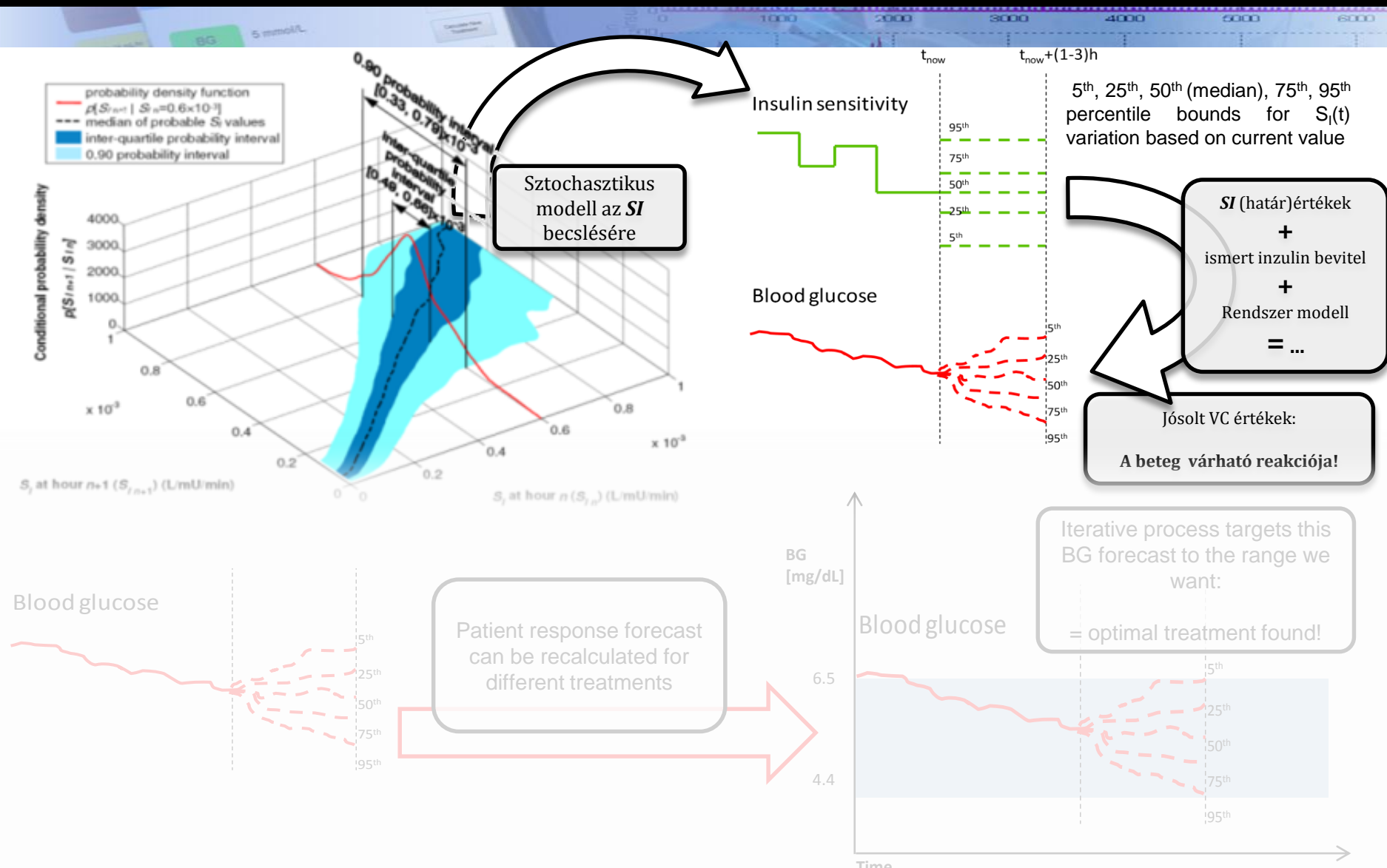
Döntéstámogató rendszer



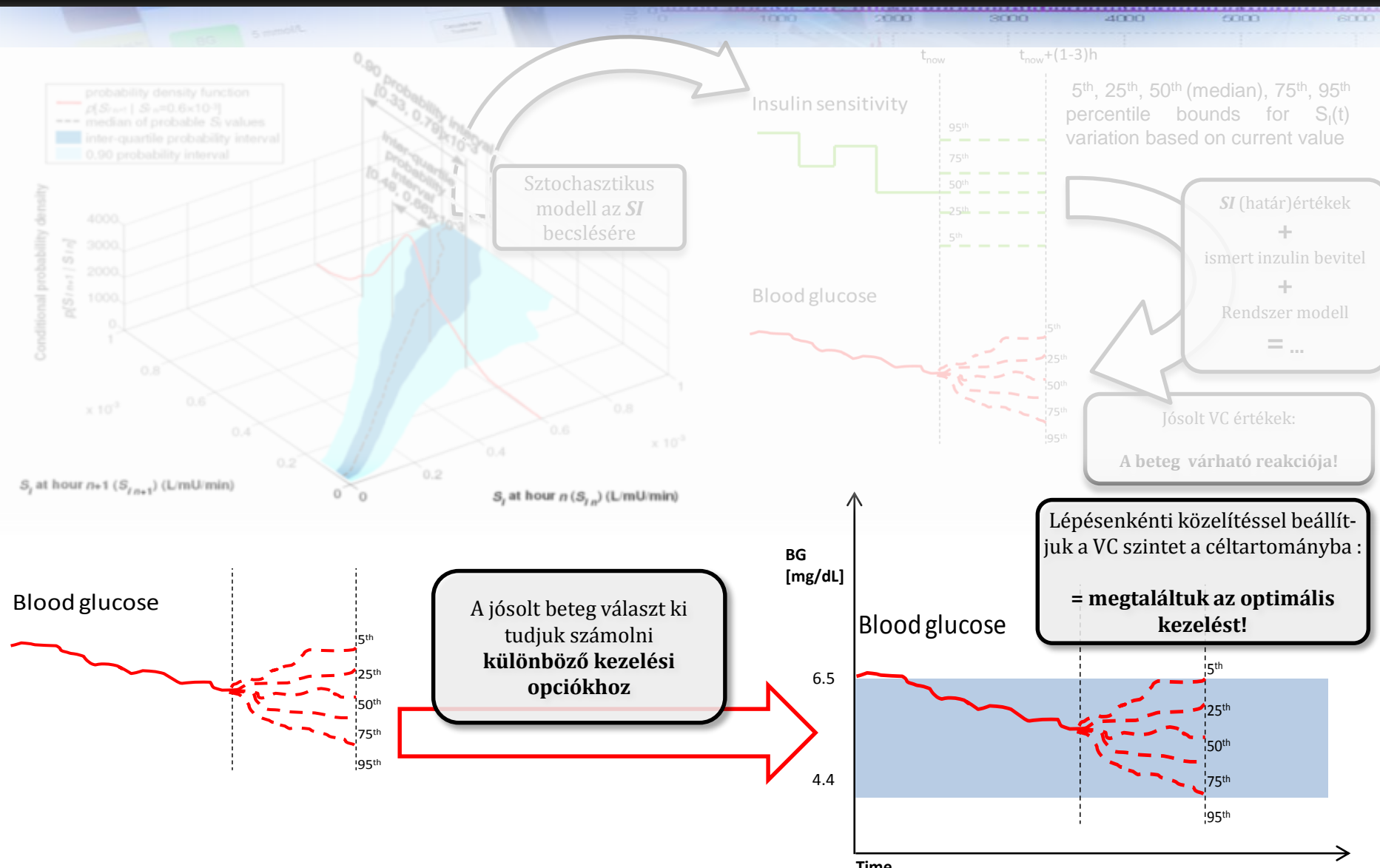
Közvetlenül nem mérhető betegparaméterek meghatározása a döntéstámogatáshoz
Inzulin szenzitivitás (SI)

“Nurse-in-the-loop” típusú rendszer. Intenzív terápiában általánosan használt eszközökkel és általános célú számítástechnikai eszközzel megvalósítható.

Modell alkalmazása



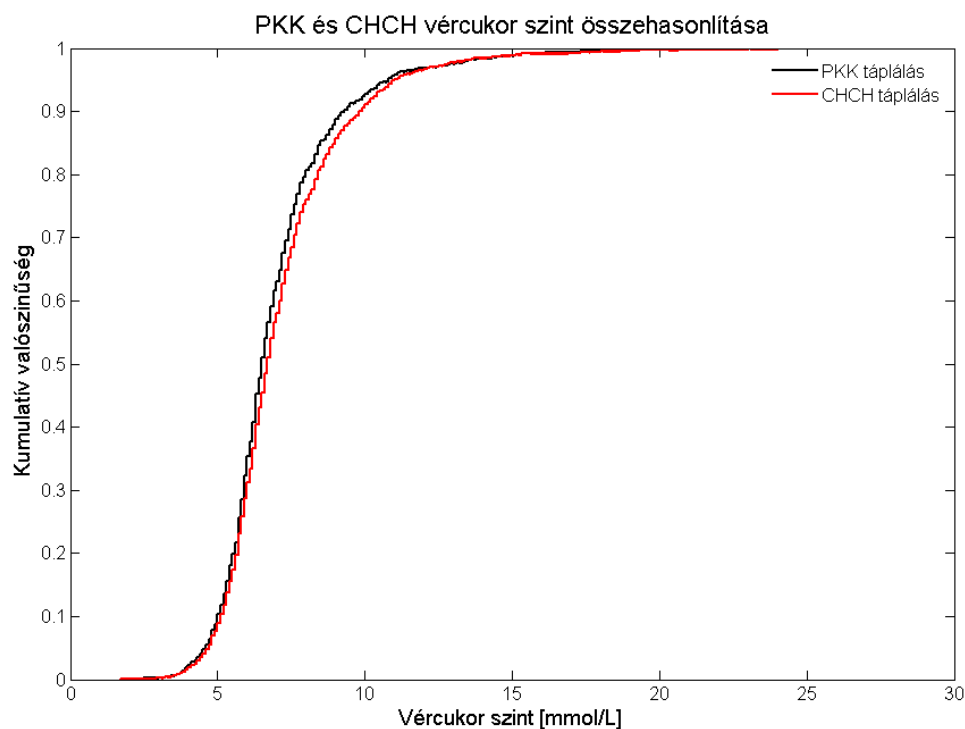
Modell alkalmazása



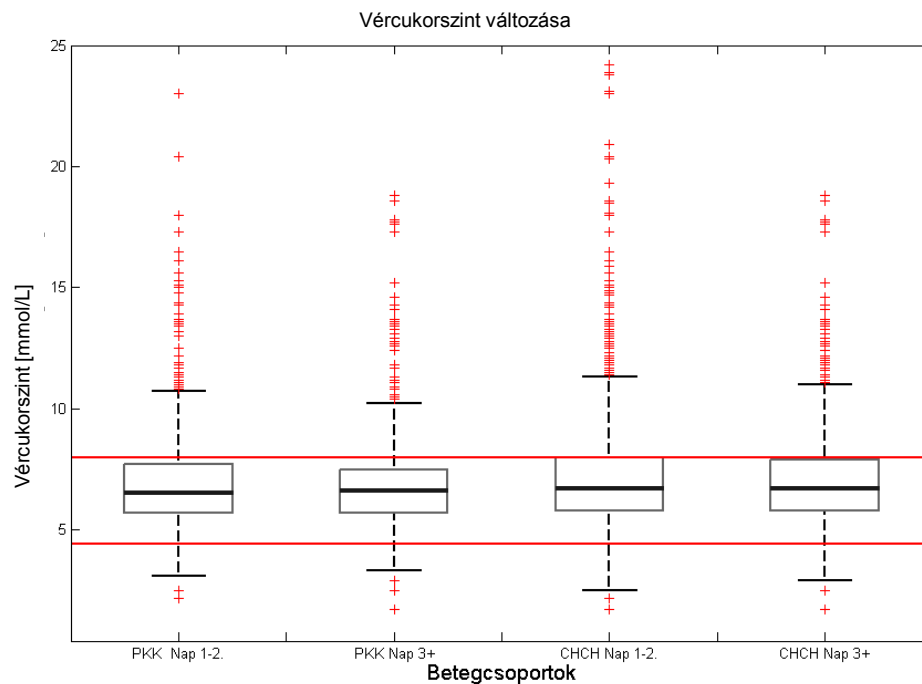
	STAR Chch	STAR Gyula
# VC mérések száma:	1531	1304
Mérés/nap:	15.26	13.0
VC median [IQR] (mmol/L):	7.01 [6.07 – 8.58]	6.50 [5.8 – 7.7]
% VC céltartományban*	65.74	76.0
% VC > 10 mmol/L	11.50	7.25
% VC < 4.0 mmol/L	0.58	1.20
% VC < 2.2 mmol/L	0.0	0.04
# beteg < 2.2 mmol/L	0	1 (érkezéskor hypo)
Median insulin (U/hr):	2	2.5
Median glucose (g/hr):	4.1	7.2

*4,4-8mmol/L

Vércukor szintek eloszlása (CDF) a két kórházban



Vércukor értékek összehasonlítása időszakonként



- **Bizonyítottan sikeres protokoll szoros vércukor szabályozásra**
 - Betegmodell alapú tanácsadó rendszer, mely rugalmasan állítható a beteg állapotához
 - Biztonságos – kockázatok tudatos kezelése
 - Kezelési idő ráfordítás kedvező, egyszerűen kezelhető számítógépes alkalmazás
- **Alkalmazható különböző betegpopulációkon, eltérő körülmények között**
 - Új-Zéland
 - Department of Intensive Care, Christchurch Hospital + 4 további kórház
 - Magyarország
 - Pándi Kálmán Kórház, KAITO – folyamatos használat 2013 óta, több mint 70 beteg
 - Semmelweis Egyetem, Transzplantációs Klinika, I. sz. Sebészeti Klinika
 - Miskolci Egyetemi Kórház – Újszülött Intenzív
 - Pécs
 - Belgium
 - Liege: klinikai validáció: 12 beteg bevonásával

■ Betegcsoport specifikus modell kidolgozása

- PLoS ONE 8(2): e57119.

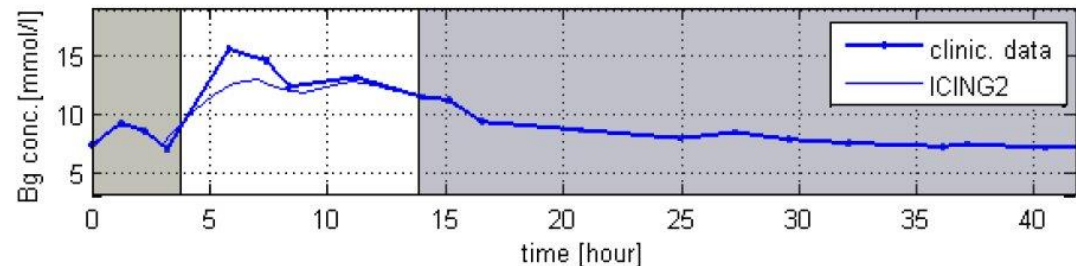
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Daily Evolution of Insulin Sensitivity Variability with Respect to Diagnosis in the Critically Ill

Tamás Ferenci¹, Balázs Benyó¹, Levente Kovács^{1*}, Liam Fisk², Geoffrey M. Shaw³, J. Geoffrey Chase²

- Táplálási protokollok finomítása
- STAR hypothermiás betegek kezelése során
- STAR alkalmazása újszülöttek kezelése során
- STAR májátültetés alatti alkalmazása



A kutatásban részt vevő munkatársak és kutatási partnerek:

Homlok József*, Illyés Attila, Havas Attila**, Szabó Némedi Noémi**, Liam Fisk***, Geoffrey M. Shaw***, Prof. Geoff Chase*****

***Irányítástechnika és Informatika Tanszék
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

****Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály,
Pándy Kálmán Megyei Kórház**

*****Department of Mechanical Engineering,
University of Canterbury, Christchurch, New Zealand**

Kutatási projektek:

- **FP7-PEOPLE-2012-IRSES: eTime** – Engineering Technology-based Innovation in Medicine, Project number 318943 (Marie Curie Actions – International Research Staff Exchange Scheme – IRSES)
- **OTKA K80266:** Új módszerek kidolgozása az orvosi diagnosztika hatékonyságának növelésére
- **TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002:** Minőségorientált, összehangolt oktatási és K+F+I stratégia, valamint működési modell kidolgozása a Műegyetemen IKT-P1-T9: Modell alapú mérnöki módszerek kidolgozása orvosi és műszaki alkalmazásokhoz; *BEK-P7-T5: Új módszerek kidolgozása élettani folyamatok vizsgálatához*

Köszönöm a figyelmet!

Kapcsolat: bbenyo@iit.bme.hu

- **STAR:**
 - Stochastic Targeted Control
- **Előnyök:**
 - Betegenként állítható céltartomány
 - Kockázatok közvetlen kezelése
 - Számítógépes alkalmazás tabletre
 - Egyszerű, felhasználóbarát kezelői felület



STARTING A PATIENT ON STAR

STAR_android

New patient

Slide your finger up/down to scroll the screen up/down.

Patient name

Surname

First name

Hospital ID

Age years

Gender ☒ Male ☐ Female

Body frame size ☐ Small ☒ Medium ☐ Large

Blood glucose

Current mmol/L

Tab Q W E R T Y U I O P
1234 5 6 7 8 9 0
A S D F G H J K L
Z X C V B N M , . /
17:35

STAR_android

Current mmol/L

BG target range

☒ 4.4 - 8.0 mmol/L Recommended for most patients

☐ 6.0 - 9.0 mmol/L May be recommended for known Type II diabetes or other conditions

Insulin infusion mL/hr

Insulin concentration U/mL

Nutrition

☒ Enteral

Type

Rate mL/hr

☒ Variable ☐ Constant

☒ Parenteral

Type

Rate mL/hr

☐ Maintenance

Cancel OK

17:36

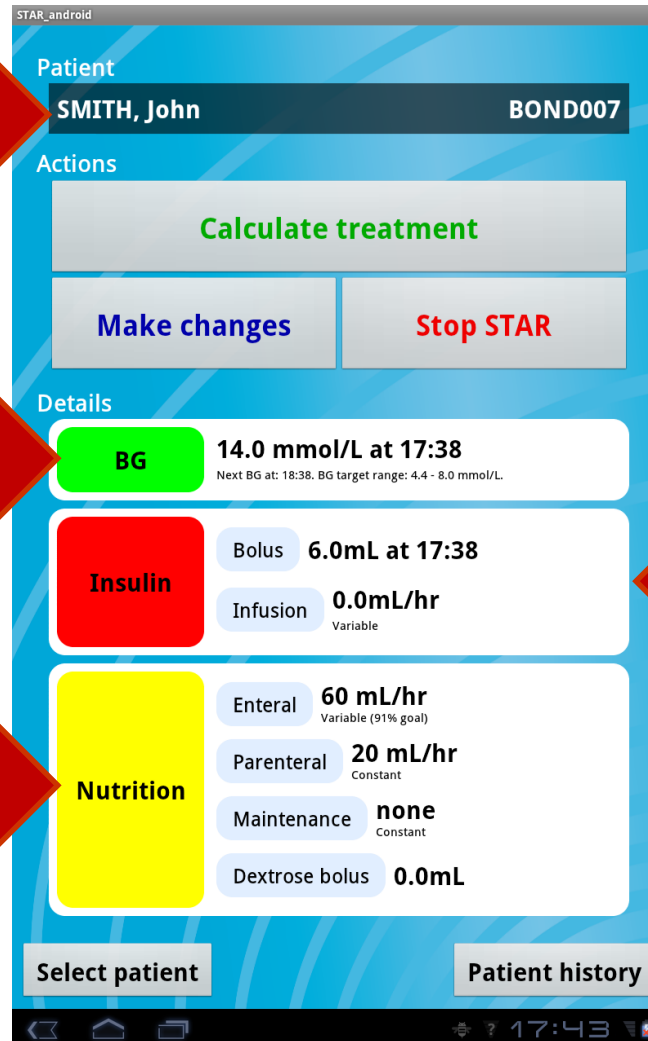
Patient Data is entered
into STAR, creating a
new current patient

PATIENT OVERVIEW

Patient Name
and Hospital ID

Last Blood Glucose
Measurement

Current Nutrition
Treatment



The screenshot shows the STAR_android app interface for patient overview. It features a blue background with white and colored sections. The top section is labeled 'Patient' and contains the name 'SMITH, John' and hospital ID 'BOND007'. Below this is an 'Actions' section with three buttons: 'Calculate treatment' (green text), 'Make changes' (blue text), and 'Stop STAR' (red text). The 'Details' section is divided into three main colored boxes: 'BG' (green), 'Insulin' (red), and 'Nutrition' (yellow). The 'BG' box shows a measurement of 14.0 mmol/L at 17:38, with a target range of 4.4 - 8.0 mmol/L. The 'Insulin' box shows a bolus of 6.0mL at 17:38 and an infusion of 0.0mL/hr. The 'Nutrition' box shows enteral feeding of 60 mL/hr, parenteral feeding of 20 mL/hr, maintenance of none, and a dextrose bolus of 0.0mL. At the bottom, there are two buttons: 'Select patient' and 'Patient history'. The status bar at the very bottom shows the time as 17:43.

STAR_android

Patient

SMITH, John BOND007

Actions

Calculate treatment

Make changes Stop STAR

Details

BG 14.0 mmol/L at 17:38
Next BG at: 18:38. BG target range: 4.4 - 8.0 mmol/L.

Insulin

Bolus 6.0mL at 17:38

Infusion 0.0mL/hr
Variable

Nutrition

Enteral 60 mL/hr
Variable (91% goal)

Parenteral 20 mL/hr
Constant

Maintenance none
Constant

Dextrose bolus 0.0mL

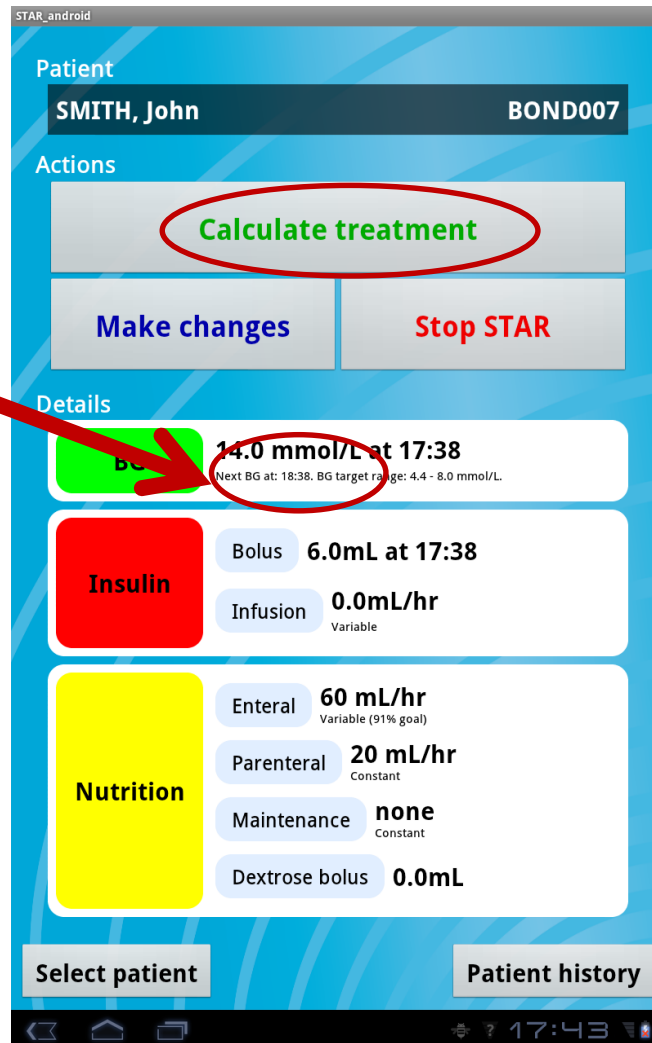
Select patient Patient history

17:43

Current Insulin
Treatment

CALCULATING A TREATMENT

Another Blood Glucose measurement is to be taken at the prescribed time



STAR_android

Patient
SMITH, John **BOND007**

Actions

Calculate treatment

Make changes **Stop STAR**

Details

BG **14.0 mmol/L at 17:38**
Next BG at: 18:38. BG target range: 4.4 - 8.0 mmol/L.

Insulin

Bolus **6.0mL at 17:38**

Infusion **0.0mL/hr**
Variable

Nutrition

Enteral **60 mL/hr**
Variable (91% goal)

Parenteral **20 mL/hr**
Constant

Maintenance **none**
Constant

Dextrose bolus **0.0mL**

Select patient **Patient history**

17:43

Having taken this Blood Glucose measurement press 'Calculate Treatment'

ENTERING A BLOOD GLUCOSE MEASUREMENT

Enter Blood Glucose measurement taken



The screenshot shows the STAR_android app interface. At the top, it says "Blood glucose" and "Please enter the new blood glucose measurement". Below this is a numeric keypad with digits 0-9 and a "Del" button. The value "10.0" is entered in the input field, followed by "mmol/L". Below the keypad is a date and time selection area with buttons for "+", "-", and specific values: "Nov", "20", "2011", "18", "38". At the bottom, there are "Back" and "OK" buttons. The status bar at the very bottom shows the time "17:44".

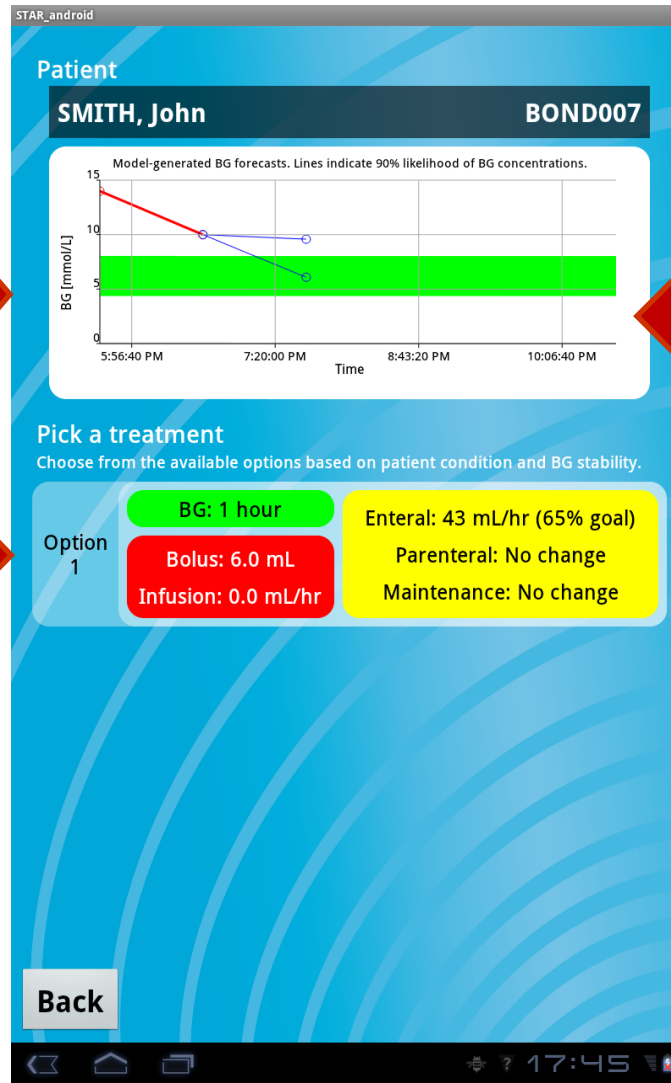
BG entered as '1' '0' '0' - Key pad automatically inserts decimal place.

Time displayed is current time, this can be edited

CALCULATED TREATMENT RECOMMENDATION

Historical BG plot is in **RED**

Recommended Insulin and Nutrition treatments for the next hour



The **BLUE** bands show the 90% confidence interval for the patients future Blood Glucose

UPDATED INFORMATION

The Patient
Overview Screen
has been updated

Last Blood
Glucose
Measurement

Current Nutrition
Treatment

Current Insulin
Treatment

STAR_android

Patient

SMITH, John **BOND007**

Actions

Calculate treatment

Make changes **Stop STAR**

Details

BG **10.0 mmol/L at 18:38**
Next BG at: 19:38. BG target range: 4.4 - 8.0 mmol/L.

Insulin

Bolus **6.0mL at 18:38**

Infusion **0.0mL/hr**
Variable

Nutrition

Enteral **43 mL/hr**
Variable (65% goal)

Parenteral **20 mL/hr**
Constant

Maintenance **none**
Constant

Dextrose bolus **0.0mL**

Select patient Patient history

STANDARD PROCEDURE

STAR_android

Patient
SMITH, John **BOND007**

Actions
Calculate treatment

Make changes **Stop STAR**

Details

BG **10.0 mmol/L at 18:38**
Next BG at: 19:38, BG target range: 4.4 - 8.0 mmol/L

Insulin Bolus **6.0mL at 18:38**
Infusion **0.0mL/hr**
Variable

Nutrition Enteral **43 mL/hr**
Variable (65% goal)
Parenteral **20 mL/hr**
Constant
Maintenance **none**
Constant
Dextrose bolus **0.0mL**

Select patient Patient history

The procedure is the same each time a Blood Glucose Measurement is taken

STAR_android

Blood glucose

Please enter the new blood glucose measurement

5.5 mmol/L

7 8 9
4 5 6
1 2 3
0 Del

+ + + + +
Nov 20 2011 22 38
- - - - -

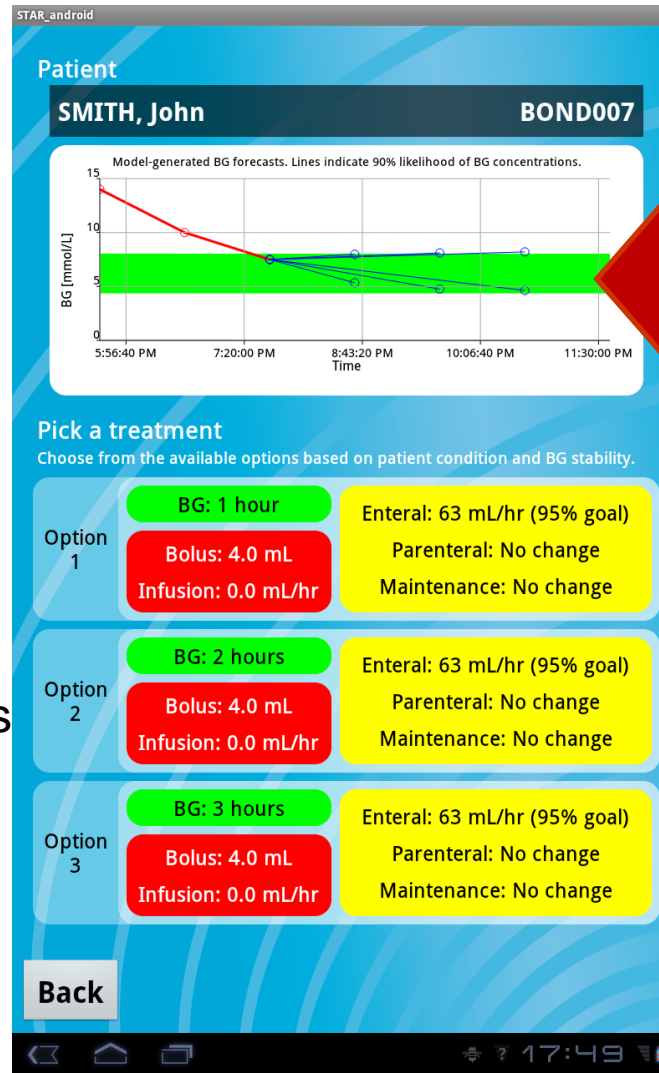
Training mode is active: time set to the next scheduled BG measurement

Back **OK**

MULTIPLE TREATMENT OPTIONS

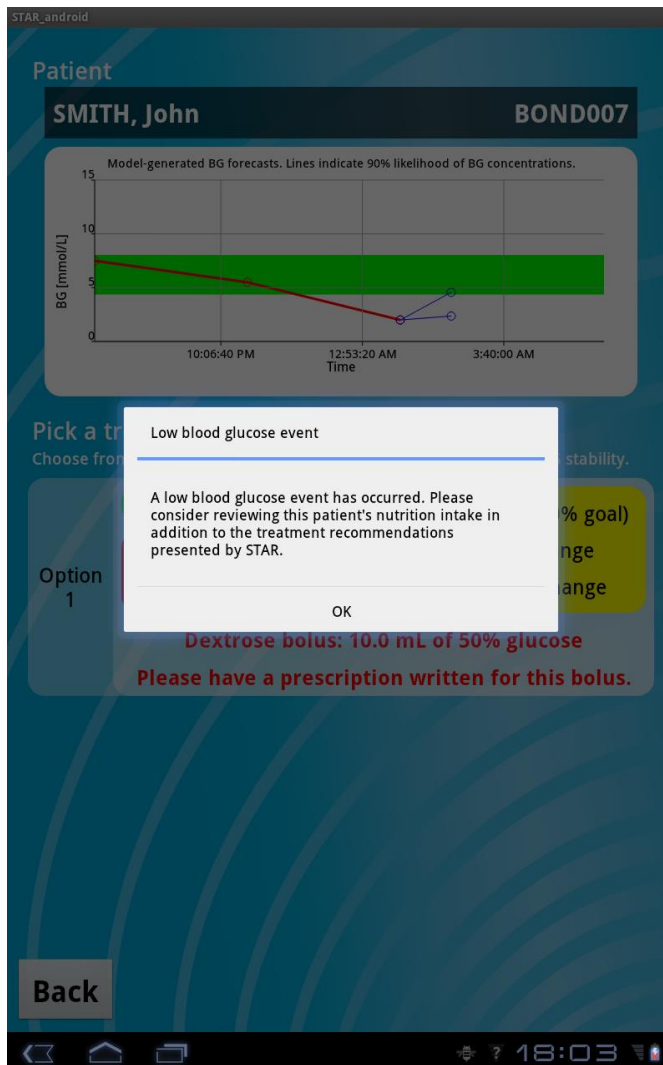
If the patients Blood Glucose is lower than 8.0 mmol/L longer treatment options may be offered

The best treatment option is selected, based on the users discretion and perception of patient stability



The **BLUE** bands show the 90% confidence interval for future Blood Glucose for each treatment option

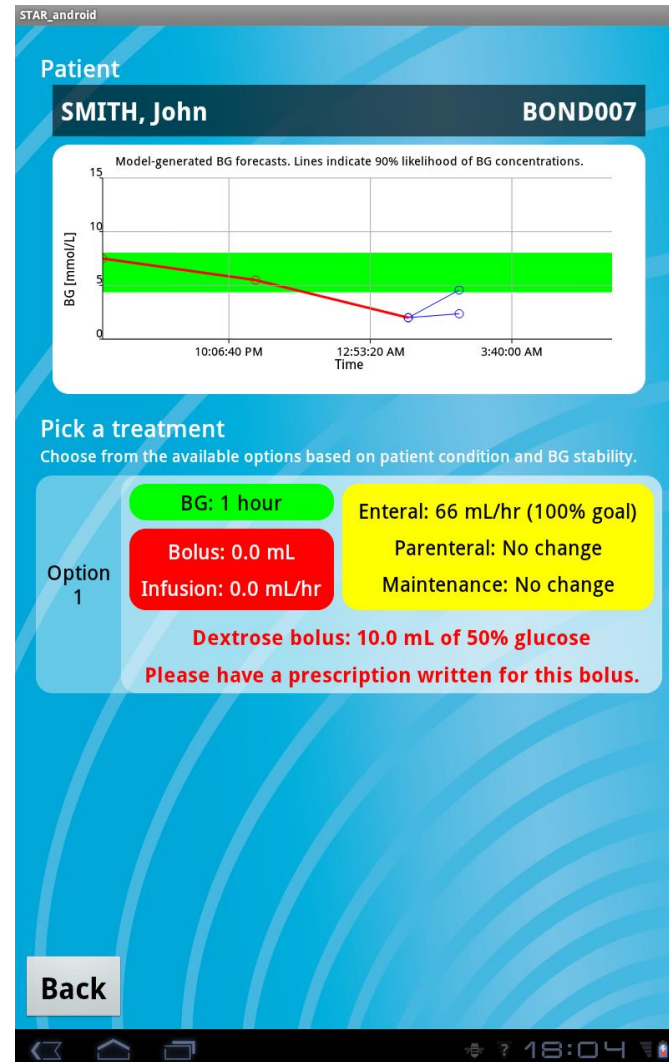
HYPOGLYCAEMIC EVENT



In the event of a low Blood Glucose event, a warning screen will appear

HYPOGLYCAEMIC EVENT

Insulin is to be turned off,
and additional nutrition
recommended



RESULTS

Very good glycemic control
of a 'difficult' patient

